

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE

319 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Raymond VILENSKI

Né le 11 décembre 1897, à Paris

EMPLOI DE L'ADRÉNALINE

DANS

L'ANESTHÉSIE LOCALE

EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

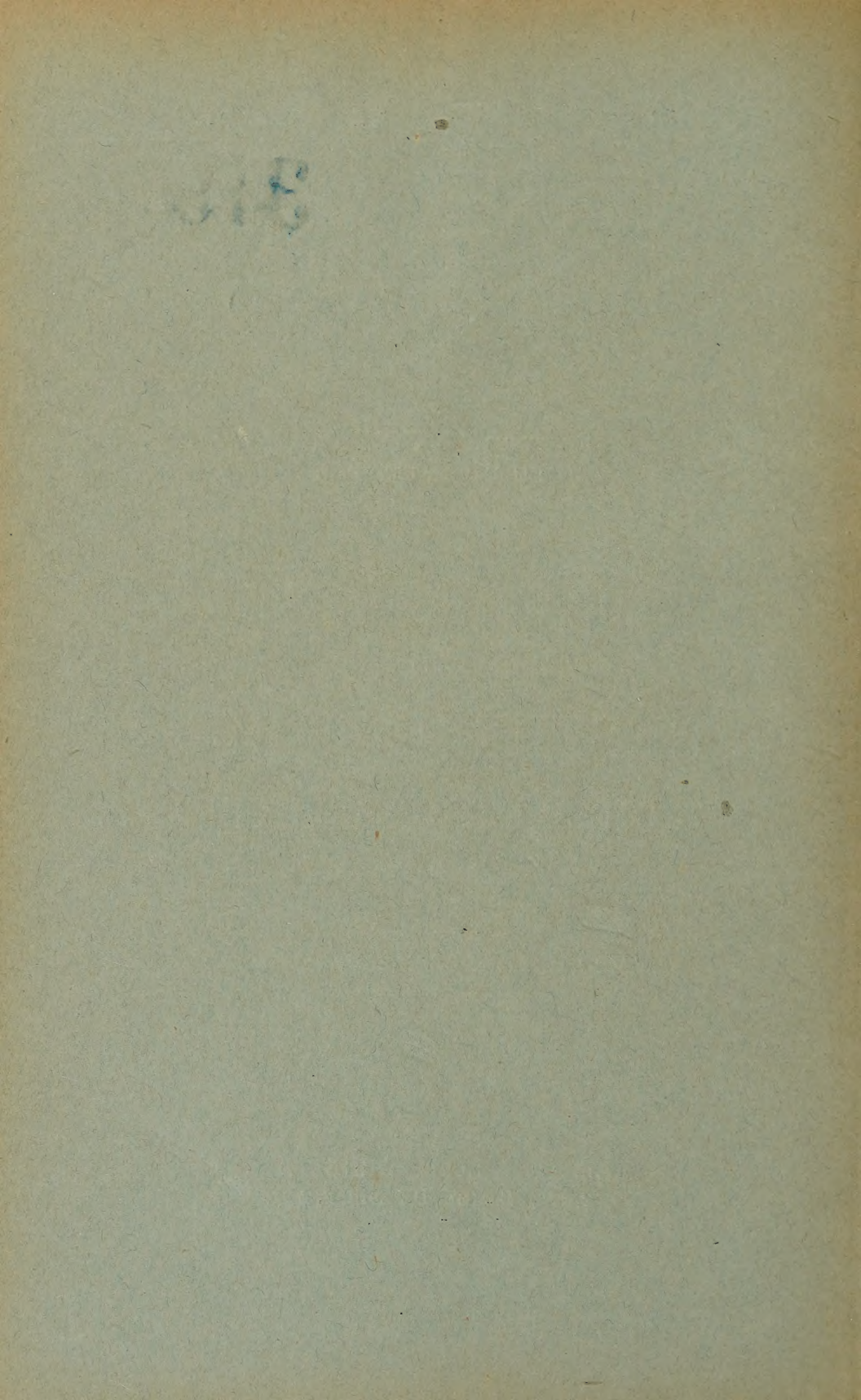
Président : M. Pierre SEBILEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1925



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE

N°

POUR LE

349

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Raymond VILENSKI

Né le 11 décembre 1897, à Paris

EMPLOI DE L'ADRÉNALINE

DANS

L'ANESTHÉSIE LOCALE

EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Président : M. Pierre SEBILEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1925



LE DOYEN... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHEL.
Physique médicale	N.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale.	} GILBERT. CHAUFFARD ACHARD. WIDAL. MARFAN.
Hygiène et clinique de la première enfance.	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	} NOBECOURT. H. CLAUDE. JEANSELME. GUILLAIN. TEISSIER.
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique.	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements.	} DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET. TERRIEN. LEGUEU.
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	} COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN. J.-L. FAURE. OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique.	
	VAQUEZ. SEBILEAU. DUVAL. SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	LABBE (Henri) . .	Chimie biologique.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LE LORIER	Obstétrique.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LEMIERRE	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.	LEVY-SOLAL	Obstétrique.
BLANCHETIERE . .	Chimie biologique.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
BRANCA	Histologie.	LIAN	Pathologie médicale.
BRULE	Pathologie médicale.	MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.	METZGER	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	MOCQUOT	} Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.	MOURE	
CHIRAY	} Pathologie médicale.	MULON	Histologie.
CLERC		PHILIBERT	Bactériologie.
DEBRE	Hygiène.	RIBIERRE	Pathologie médicale.
I. de JONG	Anatomie pathologique.	RICHET Fils	Physiologie.
DUVOIR	Médecine légale.	ROUVIERE	Anatomie.
ECALLE	Obstétrique.	N.	Physique médicale.
FIESSINGER	} Pathologie médicale.	TANON	Pathologie médicale.
FOIX		TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HARVIER	Pathologie médicale.	VERNE	Histologie.
HEITZ-BOYER . . .	Urologie.	VILLARET	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.	WELTER	Ophtalmologie.
JOYEUX	Parasitologie.		

III. AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
CAMUS	Physiologie.	RETTERER	Histologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.	N	Anatomie pathologique
GUENIOT	Obstétrique		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY	{	N.	Clinique chirurgicale in-
CHEVASSU			fantile.
LAIGNEL-LAVASTINE.		PROUST	Clinique chirurgicale.
LEREBOULLET .		RATHERY	Clinique médicale.
		SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LERI	{	N.	Clinique ophtalmologi-
LEPER			que.

V. — CHARGES DE COURS

M. MAUCLAIRE agrégé	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail les mutilés de guerre et les infirmes adu tes.
FREY		Stomatologie.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
N...		Education physique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE ET A MES SŒURS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE SEBILEAU

PROFESSEUR DE CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
DIRECTEUR DE L'AMPHITHÉÂTRE D'ANATOMIE DES HÔPITAUX
CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL LARIBOISIÈRE
CHEF DU SERVICE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
DE L'HÔPITAL LARIBOISIÈRE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FERNAND LEMAITRE

OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE
DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*qui a bien voulu nous ac-
cueillir dans son service et qui
n'a cessé de nous témoigner une
extrême bienveillance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CANUYT

PROFESSEUR DE CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

*que nous remercions pour les
précieux documents qu'il nous
a aimablement communiqués.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN CHABERT
ANCIEN ASSISTANT D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
DES HÔPITAUX DE PARIS

*à qui nous exprimons toute
notre gratitude pour la sympa-
thie qu'il nous a toujours ré-
servée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR TARNEAUD
ASSISTANT D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
DE L'HÔPITAL LAENNEC.

*qui nous a inspiré ce travail
et a été pour nous un guide ami-
cal et bienveillant. Nous lui ex-
primons ici toute notre recon-
naissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le PROFESSEUR LEJARS.
M. le PROFESSEUR BEZANÇON.
M. le DOCTEUR A. FLORAND.
M. le DOCTEUR WIART.
M. le DOCTEUR HUDELO.
M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMAITRE.
M. le DOCTEUR HALPHEN.

A MM. LES DOCTEURS

APARD, CHOUQUET, GIRAUDEAU, TERRACOL.

INTRODUCTION

Découverte en 1901 et utilisée en France la même année, l'adrénaline fut aussitôt employée en oto-rhino-laryngologie, en raison de ses propriétés et des services qu'elle était appelée à rendre en anesthésie locale.

Ce fut aussitôt une période d'enthousiasme à laquelle succéda une défaveur qui persiste encore.

En effet, on fit à l'adrénaline des reproches importants. On l'accusa de provoquer des hémorragies secondaires et des accidents toxiques dont la fréquence inquiéta les esprits.

Dernièrement, certains rhinologistes, parmi lesquels il faut citer Segura (de Buenos-Ayres), Canuyt et Terracol (de Strasbourg), ont repris l'expérimentation clinique de l'adrénaline.

De leur critique judicieuse, dérive un mode d'emploi bien réglé et fertile en résultats.

Le procès de l'adrénaline doit donc être révisé, et nous avons pensé qu'il serait intéressant de reprendre la question.

Nous rappellerons d'abord l'historique de l'adrénaline, puis nous étudierons successivement ses propriétés phar-

maco-dynamiques, son action physiologique générale et locale, son emploi en chirurgie générale, sa valeur en chirurgie oto-rhino-laryngologique.

L'expérimentation clinique de l'adrénaline en anesthésie locale constitue une acquisition de tout premier ordre dans la chirurgie des muqueuses. Par elle, l'acte opératoire est rendu facile et sans danger surajouté. Mais son emploi doit être parfaitement réglé, comme tout ce qui concourt à l'acte chirurgical.

HISTORIQUE

En 1895, Oliver et Schaffer, et presque à la même époque Cybulsky et Scymonowicz découvraient les propriétés hypertensives de l'extrait de glandes surrénales. En 1897, Langlois et d'autres auteurs, parmi lesquels Furth, Abel et Crawford, étudiaient également l'action de cet extrait et recherchaient la substance douée de si remarquables propriétés et qui déjà recevait les noms de sphymogénine, de suprarénine, d'épinéphrine.

C'est en 1901 que Takamine réussissait à isoler le principe actif sécrété par la substance médullaire de la glande surrénale, auquel il donnait le nom d'adrénaline.

Introduite en France l'année même de sa découverte, Mourel l'utilisait dans sa pratique rhinologique.

Depuis, l'adrénaline fut l'objet d'une série ininterrompue d'études facilitées par l'élimination de tout ce qui, dans l'extrait de glandes surrénales, pouvait troubler les observations précises.

Lermoyez signalait en ces termes l'importance de cette découverte : « En 1901, sans grand bruit, nous est arrivé d'Amérique par Bordeaux, un médicament pourvu d'une qualité bizarre. Il a la propriété de suspendre mo-

mentanément la circulation dans les régions qu'il touche sans les altérer. Il se nomme l'adrénaline, d'un nom qu'il faut aujourd'hui répéter par deux fois, que demain tout le monde dira... J'ai seulement aujourd'hui voulu frapper l'un des trois coups qui ont coutume de fixer l'attention sur ce qui va se passer. »

Les remarquables propriétés de l'adrénaline devaient tenter le rhinologiste.

Appliquée sur une muqueuse ou injectée dans un tissu, elle détermine localement une vaso-constriction énergique, caractérisée par une ischémie intense. Son emploi permet de rendre le champ opératoire exsangue, les tranches de section sont alors absolument nettes.

On fit encore d'autres constatations qui contribuèrent à augmenter l'enthousiasme pour le nouveau médicament : on reconnut que l'adrénaline, associée à la cocaïne, diminuait la toxicité de celle-ci, en même temps qu'elle intensifiait et prolongeait son pouvoir anesthésique. On signalait l'absence d'hémorragies primitives et secondaires, et Moure écrivait : « Etant donnée la durée des effets vaso-constricteurs de l'adrénaline, un caillot a le temps de se former avant la vaso-dilatation finale. »

Lermoyez, en termes imagés, appelait l'adrénaline « l'alcaloïde de la bande d'Esmarch. »

Un an à peine s'était écoulé depuis sa découverte que déjà la réaction se dessinait contre la nouvelle venue. Vacher, Escat, Lubet-Barbon mettaient en garde contre les mécomptes qui pouvaient survenir à la suite de

l'action de l'adrénaline, et Lermoyez résumait en ces termes le revirement qui s'opérait : « L'adrénaline traverse en ce moment la même période d'engouement que celle qui a marqué le début de la cocaïne. On n'en est qu'aux avantages, petit à petit viendront les inconvénients... »

L'enthousiasme du début disparaissait, et l'adrénaline, redoutée pour les incidents signalés par certains auteurs, vit peu à peu son emploi tenir une place infime en otorhino-laryngologie.

En somme, nous dirons avec Canuyt, qu'à l'heure actuelle les notions suivantes sont fréquemment admises en ce qui concerne ce médicament : l'adrénaline est toxique, elle expose aux hémorragies post-opératoires et provoque du sphacèle; on ne doit l'utiliser qu'à petites doses; elle doit être supprimée dans les opérations nasales suivant Moure, et dans les opérations amygdaliennes suivant Dutheillhet de Lamothe. Dans toutes les autres opérations, on ne doit l'employer qu'avec prudence et parcimonie.

Ce jugement doit être révisé. Les travaux des physiologistes et notamment ceux de Langlois et Desbouis, de W. B. Cannon et H. Lyman, ont montré que la question de dose est capitale.

A faible doses, l'adrénaline est vaso-dilatatrice, alors qu'à dose plus forte, elle détermine de la vaso-constriction.

Certains auteurs étudiant l'adrénaline ont été témoins de vaso-dilatation, d'autres ont constaté de la vaso-constriction, et on s'explique alors que les hypo-

thèses émises soient aussi contradictoires que les faits observés.

La toxicité de l'adrénaline, redoutée à juste titre, est des plus variables suivant la pureté et la fraîcheur du produit.

Les solutions anciennes sont inactives et plus toxiques que les solutions fraîches. Celles-ci, employées extemporanément, peuvent être utilisées à des doses bien supérieures à celles qui sont d'un usage courant.

Quant aux hémorragies post-opératoires, elles ne sont pas la règle. La vaso-dilatation secondaire n'est pas prouvée physiologiquement.

Si les doses d'adrénaline employées sont suffisantes, la vaso-constriction est énergique et durable, le retour à la circulation normale se fait progressivement. Dans ces cas, l'hémorragie secondaire n'est pas à redouter.

Parmi les auteurs qui ont attiré l'attention sur ces faits, il convient de citer Canuyt (de Strasbourg) et Segura (de Buenos-Ayres), qui ont étudié cliniquement l'adrénaline et qui l'emploient largement avec d'excellents résultats.

D'autres opérateurs (Sourdille, Tarneaud, Terracol) ont également constaté qu'on pouvait dépasser de beaucoup les petites doses habituellement employées. Les effets obtenus n'en étaient que meilleurs, à condition de n'employer, et nous insistons sur ce point, que des solutions absolument pures et fraîches.

PHARMACOLOGIE

L'adrénaline est une poudre blanche, légère, formée de petits cristaux prismatiques brillants, insoluble dans l'alcool et l'éther; assez soluble dans l'eau froide, elle se dissout plus facilement dans l'eau chaude. Elle fond à 207°. Sa saveur est légèrement amère laissant une sensation d'engourdissement sur la pointe de la langue.

L'adrénaline présente une légère réaction alcaline au papier tournesol humide; sa solution vire au vert par le perchlorure de fer, au mauve par l'eau iodée, au rouge par le bichromate de potasse et d'une façon générale, par divers réactifs oxydants.

L'adrénaline se comporte comme une base vis-à-vis des acides; avec lesquels elle se combine pour former des sels. Takamine en a obtenu trois sortes : chlorhydrate, sulfate et benzoate; le chlorhydrate qui est le plus soluble dans l'eau, est le seul qui soit utilisé en thérapeutique.

La solution de chlorhydrate est claire, limpide, incolore, inodore; elle est généralement titrée à 1/1000; on l'additionne d'une petite quantité de chlorure de sodium ainsi que de chlorétone. Malgré cette addition,

les solutions d'adrénaline se conservent fort mal; elles prennent rapidement, au contact de l'air et en présence de la lumière, une coloration rose, puis brun foncé. Ces solutions sont inactives par suite de la transformation de l'adrénaline en oxyadrénaline.

Il est intéressant de remarquer que *ce produit d'oxydation bien que dénué de propriétés vaso-constrictives, est cependant toxique.*

L'adrénaline que nous avons considérée jusqu'ici est le produit naturel retiré des capsules surrénales.

On est arrivé à reproduire l'adrénaline par synthèse, mais alors que l'adrénaline naturelle est lévogyre, le produit synthétique est une adrénaline racémique.

Toutefois, on a pu séparer l'adrénaline racémique en ses composants optiques et préparer une adrénaline gauche. Ce produit synthétique, pourvu qu'on en ait complètement éliminé la base dextrogyre, a exactement les mêmes propriétés que l'adrénaline naturelle.

Si l'on utilise une adrénaline synthétique, il est très important de n'employer qu'un produit parfaitement dédoublé et purifié. En effet, l'adrénaline droite, bien qu'identique chimiquement à son isomère gauche, n'en possède pas les propriétés pharmacodynamiques et, de plus, il semble bien que l'activité de la base lévogyre soit diminuée par la présence de la base dextrogyre (Mullot).

En résumé, au point de vue thérapeutique, l'adrénaline droite se comporte comme une impurété; elle doit

être complètement éliminée des produits synthétiques dont elle trouble l'efficacité.

Moyennant cette précaution, il semble qu'on puisse utiliser indifféremment l'adrénaline naturelle ou le produit synthétique.

En ce qui nous concerne, nous avons cependant obtenu des meilleurs résultats avec les produits synthétiques.

Nous avons vu précédemment que les solutions d'adrénaline s'altéraient très rapidement et que de telles solutions sont dénuées d'action vaso-constrictive, mais sont cependant toxiques. On ne doit donc utiliser que de l'adrénaline fraîche, employée extemporanément et rejeter les solutions anciennes qui exposent davantage aux accidents toxiques.

Toxicité. — La toxicité de l'adrénaline varie dans des proportions assez grandes suivant la voie d'administration. Très toxique en injection intraveineuse, elle l'est beaucoup moins par voie sous-cutanée¹; enfin elle est peu toxique par imbibition des surfaces muqueuses.

Voici, d'après Lucien et Parisot², la toxicité de l'adrénaline chez le lapin et le cobaye.

En grammes par kilo d'animal :

1. Environ 40 fois moins, d'après Batelli.

2. Cités par Richaud.

Voie sous-cutanée :

Lapin : 0 gr. 010 souvent mortelle.

Lapin : 0 gr. 020 toujours mortelle.

Cobaye : 0 gr. 006 souvent mortelle.

Cobaye : 0 gr. 010 toujours mortelle.

Voie intraveineuse :

Lapin : 0 gr. 0004 souvent mortelle.

Lapin : 0 gr. 0006 toujours mortelle.

Cobaye : 0 gr. 0001 souvent mortelle.

Cobaye : 0 gr. 0002 toujours mortelle.

Richaud fait observer que si on rapportait à l'homme les chiffres obtenus chez le cobaye (déduction non légitime puisque l'équivalent toxique varie suivant les espèces animales), on trouverait :

0 gr. 36 à 0 gr. 40 pour la voie sous-cutanée.

0 gr. 006 à 0 gr. 010 pour la voie intraveineuse.

L'intoxication se manifeste par une dyspnée intense et des phénomènes de prostration qui débutent presque aussitôt après l'injection.

On observe en même temps une accélération du pouls avec une diminution de son énergie et une élévation passagère de la pression sanguine, puis la mort survient, accompagnée de convulsions asphyxiques, par œdème aigu du poumon.

Pour l'homme, la dose toxique d'adrénaline est loin d'être précisée. Nous verrons plus loin les résultats

si différents obtenus avec le même produit suivant la dose employée et ce qu'il faut penser de la posologie actuelle de l'adrénaline en ce qui concerne l'anesthésie locale.

Comment l'adrénaline est-elle détruite dans l'organisme ?

Batelli considère que l'adrénaline se transforme en oxyadrénaline et que cette oxydation se produit surtout en milieu alcalin.

Ces faits ont été confirmés par Hertshmer, qui, par des injections de petites quantités d'acide chlorhydrique dans le sang, a augmenté la durée de l'action de l'adrénaline.

Deux tissus interviennent dans la destruction de l'adrénaline : le tissu hépatique et le tissu musculaire.

PHYSIOLOGIE

I. — Effets généraux

Injectée dans une veine, l'adrénaline détermine un ralentissement des mouvements du cœur; une augmentation de l'amplitude de ces mouvements, une élévation de la pression sanguine. Elle provoque une vaso-constriction énergique, particulièrement marquée sur les vaisseaux périphériques, qui augmente immédiatement la résistance à la circulation et nécessite de la part du cœur un redoublement d'énergie; l'hypertension en résulte.

Au niveau de la petite circulation, l'action de l'adrénaline est particulièrement intéressante à étudier; elle fait nettement ressortir l'importance capitale de la question de dose.

Langlois et Desbouis ont montré qu'à très faible dose, l'adrénaline augmente le débit pulmonaire et semble bien être vaso-dilatatrice; à dose plus forte, au contraire, elle ralentit le cours du sang dans le poumon, par vaso-constriction intense des vaisseaux pulmonaires et cette vaso-constriction est plus nette encore

que la vaso-constriction périphérique : « Les vaisseaux pulmonaires se contractent, exprimant le poumon comme une éponge ».

L'action de l'adrénaline se manifeste sur tous les appareils.

Au niveau du tube digestif, la vaso-constriction est marquée sur tous les vaisseaux et viscères, sauf cependant pour les vaisseaux des lèvres qui rougissent sous l'influence de l'adrénaline au moment même où la langue pâlit. Ce fait, observé par Ch. Dubois¹, est dû aux fibres vaso-dilatatrices que contient le sympathique cervical pour la muqueuse bucco-labiale (Dastre et Moret).

Sur l'intestin, l'action de l'adrénaline varie selon son état de dilution : en solution très faible, elle provoque l'inhibition (Frédérick et Melon); à dose plus forte, elle a, au contraire, un pouvoir dynamique (R. G. Hoskins).

Au niveau de l'appareil respiratoire, l'adrénaline relâche les muscles bronchiques (B. A. Houssay), d'où son utilisation dans l'asthme (Hallion et Bensaude).

Enfin, l'action de l'adrénaline sur le système nerveux est des plus importantes.

Elle agit électivement sur le système sympathique. Tous les appareils musculaires innervés par des filets

1. Ch. Dubois, Action de l'adrénaline et de l'anagyrine sur la circulation des muqueuses linguales et bucco-labiales. *C. R. Soc. de Biologie*, 27 février 1904, p. 355.

sympathiques, réagissent à l'adrénaline qui détermine de la vaso-constriction, de la dilatation pupillaire et la contraction des muscles horripilateurs.

L'adrénaline favorise l'anesthésie générale : elle détermine un état d'abattement marqué chez un chien qui en reçoit dans le courant veineux. Bass¹ a provoqué une narcose de deux à cinq heures chez le chien après l'injection intra-cérébrale de 6 à 8 milligrammes d'adrénaline. Il est possible qu'elle ait une influence directe sur les centres supérieurs de la région sous-thalamique, où l'on suppose une localisation sympathique (Korpus, Kreidl, Schsottenbach).

Les effets de l'adrénaline varient dans de grandes proportions suivant le mode d'administration : en injection intra-veineuse, son action est hors de discussion ; elle est intense, même pour une solution au 1/50.000^e, éphémère et suivie assez souvent d'une légère hypotension (ceci pour les doses minimales). Si les doses sont encore plus faibles, on peut avoir, au lieu d'hypertension, de l'hypotension.

Administrée par la bouche, l'adrénaline n'a habituellement aucun effet sur la pression artérielle, et certains auteurs estiment qu'introduite par cette voie, elle ne possède ni effets toxiques, ni physiologiques aux doses habituelles².

1. Cité par D. Paulian : l'action analgésique de l'adrénaline. *Paris Médical*, 9 août 1924.

2. Grasset cite le cas d'un garçon de pharmacie qui tenta de se suicider en avalant 35 milligrammes d'adrénaline ; il ne fut sérieusement incommodé que quelques heures après, mais en guérit fort bien.

Cette règle est loin d'être absolue. Introduite par voie gastrique, l'adrénaline n'est pas dépourvue d'action et on a obtenu d'excellents résultats dans certains cas de vertige labyrinthique¹ et dans les névralgies accompagnant le syndrome du ganglion sphéno-palatin².

Par la voie rectale, l'action est peu marquée.

En injections sous-cutanées et intra-musculaires, les résultats positifs sur la tension artérielle sont plus fréquents (Carnot et Rathery).

II. — Effets locaux

Si l'on badigeonne une surface muqueuse avec quelques gouttes d'une solution d'adrénaline au millième, il se produit, dans un délai de 30 à 60 secondes, une vaso-constriction énergique qui se traduit par une ischémie intense de la muqueuse qui devient pâle et par une rétraction marquée des tissus.

La durée de cette vaso-constriction est des plus variables, de 20 minutes à 4 heures (D.S. Reynolds) et dépend de la dose employée; quand celle-ci est élevée l'effet est plus durable.

Ces effets vaso-constricteurs peuvent être reproduits plusieurs fois chez un même individu, les effets ne s'épuisent pas; chaque application produit une nouvelle vaso-constriction. Ce fait observé localement

1. Vernet, *Presse Médicale*, 10 juillet 1920.

2. Tarneaud, *Congrès Français, O. R. L.*, 1923.

se reproduit dans l'organisme entier et le médicament ne semble pas avoir un effet cumulatif : les injections intra-veineuses successives faites à 10 minutes d'intervalle donnent une hypertension à peu près constante et dont les effets ne s'additionnent point.

L'injection d'adrénaline dans une plaie la rend exsangue et cette hémostase dure parfois plusieurs heures; ces faits ont été confirmés par l'examen capillaroscopique (Mallet).

Action anesthésique

L'application d'une solution d'adrénaline sur une muqueuse diminue sa sensibilité d'une façon marquée et détermine une anesthésie très appréciable. Cette action s'observe très nettement au niveau de la muqueuse nasale, si riche en filets sensitifs.

Il semble que le mécanisme de cette action soit le même que dans l'anesthésie par réfrigération; dans l'un et l'autre cas, la vaso-constriction et l'ischémie qui en est la conséquence, entraînent une diminution et même une suppression de la sensibilité dans le territoire intéressé.

Associée à la cocaïne (ou à ses succédanés), l'adrénaline rend l'anesthésie plus intense et plus prolongée, par l'ischémie qui diminue la sensibilité et retarde l'élimination de la cocaïne; son action est « localisante » et, pour ces raisons, l'association de l'adrénaline à

la cocaïne diminue la toxicité de celle-ci en réduisant son entrée dans les voies sanguines.

La cocaïne, de son côté, augmente le pouvoir vaso-constricteur de l'adrénaline.

III. — Mécanisme d'action

Ce pouvoir vaso-constricteur de l'adrénaline constitue la propriété la plus importante de ce médicament.

Par quel mécanisme se produit la vaso-constriction adrénalinique ?

On pensa tout d'abord avec Cybulsky que l'adrénaline déterminait une excitation des centres vaso-moteurs, mais d'autres auteurs, parmi lesquels se trouvait Josué, démontrèrent que la destruction des centres nerveux n'empêchait pas la vaso-constriction de se produire ; ils en déduisirent que le spasme vasculaire était d'origine périphérique.

Puis on constata¹ que l'injection de quelques gouttes d'adrénaline sous la peau, détermine rapidement une pâleur locale intense, et que ce phénomène peut encore être produit lorsque, au moyen d'un brassard, on a obtenu l'arrêt complet de la circulation.

De son côté, Langley a obtenu une vaso-constriction par l'adrénaline après avoir sectionné les nerfs vasculaires, et Jacoby a observé le même résultat en faisant précéder l'action de l'adrénaline d'une injection de

1. Cotton, Slade, Levis, 1918.

curare qui a paralysé les terminaisons des nerfs vasculaires.

Il semblait donc que l'adrénaline portait son action, non sur le système nerveux central, mais directement sur les fibres musculaires des artères¹.

En paralysant par l'apocodéine les terminaisons du sympathique, Dixon n'a pu obtenir la vaso-constriction adrénalinique, démontrant ainsi que c'est par l'intermédiaire du sympathique que l'adrénaline exerce son action.

De l'ensemble de ces faits, on conclut, en ce qui concerne la vaso-constriction, que l'adrénaline ne porte son action ni sur le système nerveux central, ni sur le tissu musculaire, ni sur les troncs nerveux sympathiques, mais sur les éléments interposés entre ces troncs nerveux et les tissus qui sont innervés par eux, c'est-à-dire l'appareil terminal du nerf à sa jonction avec le muscle; c'est le « neuro-muscular junction tissue » de Brodie et Dixon, ou *synapse*, qui est encore mal connu anatomiquement, mais dont l'existence ne fait pas de doute.

L'adrénaline est un produit sympathomimétique (Dale). « Partout où se trouvent des éléments nerveux appartenant au système sympathique vrai, l'adrénaline, agissant localement, détermine des phénomènes physiologiques identiques à ceux obtenus par l'exci-

1. La vaso-constriction est encore plus énergique sur les artérioles, à cause de leur richesse en tissu musculaire.

lation des filets du système sympathique vrai destinés à ces régions » (Mallet).

L'adrénaline n'est pas exclusivement sympathicotrope, elle est aussi vagotrope. Après injection intraveineuse, la pression artérielle monte progressivement avec de grandes oscillations. Si on paralyse préalablement le X par atropinisation, l'injection d'adrénaline détermine sur le tracé, une brusque ascension de la courbe de pression.

Danielopolu¹ a montré, à l'aide de la pléthysmographie, que chez l'homme :

1° Les très petites doses injectées dans la veine produisent une *vaso-dilatation* abdominale;

2° Les doses un peu plus grandes produisent une vaso-constriction centrale et une *vaso-dilatation* périphérique ;

3° Les doses encore plus fortes produisent une vaso-constriction générale, mais plus marquée au centre qu'à la périphérie.

A côté des phénomènes vasculaires, le cœur réagit aussi à l'adrénaline : le rythme se ralentit avec les petites doses, s'accélère avec les doses plus grandes.

« Tous ces phénomènes nous démontrent que l'adrénaline est une substance amphotrope à prédominance sympathique : qu'à très petites doses elle n'excite que le vague, à dose plus grande, les deux groupes antagonistes, mais surtout le sympathique ». (Danielopolu).

1. Danielopolu, Les épreuves végétatives. (*Presse Médicale*, 25-7-23).

L'adrénaline excite aussi directement les fibres cardiaques, elle agit comme un tonique du myocarde et renforce les contractions du cœur isolé.

IV. — Importance de la question de dose

Nous avons signalé, à propos de l'action de l'adrénaline sur la petite circulation, *l'importance capitale de la dose employée*. Les résultats sont loin d'être comparables lorsqu'on emploie des doses différentes.

Langendorff le premier observa l'action paradoxale de l'adrénaline sur les artères coronaires; il montra qu'au lieu de se contracter, les coronaires se dilataient. Markwalder et Starling émirent l'opinion que ce phénomène était dû à la présence dans ces artères d'une forte majorité de filets nerveux vaso-dilatateurs.

Mais sur la circulation générale aussi, les effets obtenus furent des plus disparates : les uns furent témoins d'une vaso-constriction manifeste, les autres de vasodilatation et les hypothèses les plus contradictoires furent émises, notamment par Starling, Brodie et Dixon, Plumier, Fuhner.

Langlois et Desbouis, comme nous l'avons déjà mentionné, montrèrent, en observant le débit pulmonaire, que *l'adrénaline à faible dose est vaso-dilatatrice, tandis qu'à dose plus forte, au contraire, elle détermine de la vaso-constriction*.

Ce qu'on observa au niveau de la circulation pulmo-

naire peut se reproduire suivant les mêmes conditions dans la circulation générale. L'action dépressive de l'adrénaline a été constatée dans certains cas par Moore et Purington.

En 1913, le fait a été signalé par Cannon et Lyman : « l'action hypotensive de l'adrénaline est nette lorsqu'on injecte chez le chat 1 à 5 centimètres cubes d'une solution au 100.000^e à une vitesse de 0, 2 par seconde; la même injection, faite deux fois plus vite, donne de l'hypertension... »

L'inversion des effets de l'adrénaline suivant qu'on varie la dose employée, constitue une acquisition actuellement bien établie grâce aux travaux de Langlois et Desbouis, de Cannon et H. Lyman.

Les recherches de ces auteurs, celles de Baylisse, de Franck A. Hartmann, montrent que *les fortes doses produisent de la vaso-constriction et les faibles doses de la vaso-dilatation.*

Cette propriété physiologique de l'adrénaline n'a rien d'exceptionnel : administrés à faible dose, les hypnotiques ne produisent-ils pas de l'excitation ?

Examinons maintenant comment on utilise l'adrénaline.

Presque tous les auteurs préconisent des doses insignifiantes; ces petites doses produiraient donc de la vaso-dilatation. Seules les doses massives déterminent une vaso-constriction énergique et prolongée.

Comment peut-on expliquer cette différence d'action ?

Pour Canuyt l'adrénaline excite les terminaisons sympathiques, donc les fibres périphériques qui commandent la vaso-constriction et la vaso-dilatation. Les petites doses exciteraient les fibres vaso-dilatatrices, qui sont les plus sensibles, et les doses s'accroissant, les fibres vaso constrictives seraient excitées à leur tour.

A notre avis, les effets différents de l'adrénaline suivant les doses employées s'expliquent par le mécanisme suivant : à très faible dose, l'adrénaline exerce son action sur le parasympathique et à forte dose sur le sympathique¹. Or il ressort de récents travaux de physiologie que le sympathique est surtout vaso-constricteur et le parasympathique surtout vaso-dilatateur². On s'explique ainsi que seules les fortes doses d'adrénaline, en excitant le sympathique, déterminent la vaso-constriction.

1. Danielopolu. — *loc. cit.*

2. P. Bertein. — Essai anatomo-clinique sur le système sympathique de la muqueuse pituitaire. (*Arch. Inter. de laryngol.*, mai 1925)

APPLICATION A L'ANESTHESIE

Nous aurons seulement en vue l'action locale de l'adrénaline et son application à l'anesthésie, laissant volontairement de côté les qualités thérapeutiques de ce médicament.

On voit le parti considérable que peut tirer le chirurgien de l'utilisation d'un produit qui lui permet d'opérer en territoire exsangue. Mais les résultats obtenus sont loin d'être aussi brillants que le laisse prévoir l'expérimentation physiologique.

Les inconvénients qui sont reprochés à l'adrénaline, les résultats discordants qu'on observe parfois, ont suscité la méfiance et la crainte de ce médicament.

En conséquence, on utilise l'adrénaline comme à regret et à des doses telles qu'elles vont à l'encontre du but cherché, ainsi que nous l'avons montré plus haut.

Voyons d'abord quels éléments interviennent pour modifier l'action de l'adrénaline. Nous étudierons ensuite les inconvénients qui peuvent résulter de son emploi et les reproches qu'on a formulés contre elle.

Parmi les éléments qui interviennent pour modi-

fier l'action de l'adrénaline, nous retiendrons avec Canuyt :

1) **L'influence individuelle des sujets** : La sensibilité différente des individus à l'adrénaline est la cause de grandes variations dans son action; elle est conditionnée par leur état constitutionnel et l'équilibre de leur système vago-sympathique.

L'âge du sujet a une grande importance. Il semble qu'au delà de cinquante ans, l'adrénaline n'exerce plus qu'une action faible ou nulle. Peut-être, ce fait est-il en rapport avec la diminution de l'élasticité artérielle.

2) **Le mode d'administration** est des plus importants; nous avons vu quelles différences d'effets physiologiques on obtenait suivant la voie d'introduction du produit dans l'économie.

Dans l'anesthésie des muqueuses par imbibition, de larges applications d'adrénaline peuvent être faites sans danger, la vaso-constriction produite réduisant elle-même la pénétration de l'adrénaline dans la circulation. Il n'en est pas de même dans l'injection sous-muqueuse, qui peut, dans certains cas, réaliser au point de vue de la rapidité d'action, une véritable injection intra-veineuse (Pilcher).

3) **Les associations médicamenteuses**, et particulièrement l'association de l'adrénaline à la cocaïne ou à ses succédanés, modifient l'action du médicament

comme nous l'avons vu, en augmentant la durée et l'intensité de l'anesthésie tout en diminuant la toxicité de l'anesthésique.

4) **Le pouvoir propre de l'adrénaline**, qui est un produit instable s'oxydant facilement à l'air et à la lumière, fait varier parfois considérablement son activité. Il importe de conserver les solutions dans des flacons colorés, bien bouchés et placés en un lieu sec. La stérilisation devra se faire dans un verre absolument neutre, car l'alcali qui pourrait se trouver dans le verre passerait sous forme de traces dans la solution et la décomposerait. Les solutions anciennes, les solutions oxydées, bien qu'aussi toxiques que les solutions fraîches ont une action nulle ou infime et, dans ce dernier cas, agissent comme les doses faibles, c'est-à-dire à l'inverse de ce qu'on en attend.

Bien qu'il semble qu'on puisse s'adresser indistinctement au produit synthétique ou au produit naturel, nous estimons préférable l'adrénaline obtenue par voie de synthèse.

En tout cas, et quelle que soit l'adrénaline choisie, synthétique ou naturelle, il est absolument nécessaire de n'employer qu'un produit pur, frais, qu'on utilisera extemporanément.

5) **La qualité des tissus**, enfin, est un facteur important de troubles dans l'action de l'adrénaline. Au niveau d'un tissu enflammé, l'adrénaline — comme la co-

caïne — « mord » mal, son action dure peu et c'est dans ce cas qu'intervient souvent la vaso-dilatation consécutive.

Nous voyons donc que l'adrénaline est un médicament dont l'action est susceptible de varier dans des proportions considérables, en raison des facteurs que nous venons de citer.

INCONVENIENTS

Examinons maintenant les inconvénients qui peuvent résulter de l'emploi de l'adrénaline et les reproches qu'on a formulés contre elle. Voyons dans quelle mesure ils sont justifiés.

A — Accidents toxiques :

On a signalé des accidents syncopaux redoutables, parfois mortels, au cours de l'anesthésie locale avec des solutions contenant de l'adrénaline.

Il y a lieu d'établir une discrimination sévère et de ne pas faire peser toutes les charges sur l'adrénaline.

Dans de nombreuses observations relatant des accidents d'anesthésie survenus avec des solutions de novocaïne additionnée de quelques gouttes d'adrénaline (habituellement une goutte par centimètre cube d'anesthésique), on constate que seule l'adrénaline est mise en cause et rendue coupable des troubles observés.

Il ne nous semble pas inutile de rappeler que la novocaïne, bien que huit fois moins toxique que la

cocaïne¹, a déterminé des intoxications dont les observations ne sont pas rares. On a signalé des accidents mortels survenus à l'occasion d'amygdalectomies, avec des doses de 10 centimètres cubes à 1/100, 6 centimètres cubes à 1/2 pour cent. A propos d'une sinusite frontale, 7 centimètres cubes à 1/2 pour cent, occasionnèrent la mort d'une femme de 30 ans².

Ces faits doivent mettre en garde contre une interprétation erronée de la cause des accidents.

Notons, d'autre part, que dans la majorité des cas, il n'est pas fait mention de la *qualité* d'adrénaline employée. Or, nous savons avec quelle facilité l'adrénaline s'altère. Une solution altérée est bien plus toxique qu'une solution fraîche, et il est certain que nombre d'accidents signalés sont imputables à la mauvaise qualité du produit employé.

Nous pensons donc qu'il est nécessaire de réagir contre la tendance à accuser trop hâtivement l'adrénaline d'accidents dont elle n'est pas toujours la cause

B) — Sphacèle

Les accidents de sphacèle imputables à l'adrénaline ont été récemment étudiés par Mallet³.

1. Blegvad, Les avantages, les inconvénients et les dangers de l'anesthésie locale en O. R. L. *Revue de Lar., d'Otol et de Rhin.*, 15 et 31 mars 1924.

2. Blegvad, *loc. cit.*

3. Mallet, Les accidents locaux de sphacèle consécutifs aux injections d'adrénaline. *Thèse, Paris*, 1924.

C'est dans certains cas d'arrêt circulatoire prolongé que se produisent les désordres cellulaires aboutissant aux lésions de sphacèle.

Quelles sont les causes favorisantes du sphacèle local?

1) Ce sont d'abord les grandes surfaces infiltrées avec des solutions étendues (injection de sérum adrénaliné);

2) Les sujets dont la circulation est déjà atteinte (artérite avec calcification des petites artères);

3) Le choc intense qui détermine une véritable « panne circulatoire ».

Le sphacèle adrénalinique ne se produit que dans les régions mal irriguées, c'est ainsi qu'il ne se produit presque jamais dans le muscle.

Ces accidents ne sont donc pas à redouter en otorhino-laryngologie, en raison de l'abondante irrigation sanguine du territoire de cette spécialité. Il importe cependant, dans les plastiques, d'éviter les injections directes dans les lambeaux, surtout dans la partie éloignée du pédicule.

C) — Vaso-dilatation secondaire :

C'est un des principaux reproches qu'on fait à l'adrénaline. Pour un grand nombre d'auteurs, la vaso-dilatation secondaire est inéluctable. Suivant Lermoyez « plus une vaso-constriction est prononcée, plus la vaso-dilatation paralytique qui la suit est intense et durable ».

Cette affirmation est loin d'être prouvée physiologiquement. Voici, à ce propos, deux expériences de physiologie (Canuyt).

La vaso-dilatation succède-t-elle toujours à la vaso-constriction ?

Si l'on injecte un centimètre cube de la solution d'adrénaline à 1/1000 dans les veines d'un chien de poids moyen ou d'un lapin, on observe une élévation considérable de la pression artérielle, un ralentissement et un renforcement du cœur. La courbe de pression carotidienne montre une élévation brusque mais fugace qui ne persiste pas au delà de quelques minutes et, lentement, *la courbe descend jusqu'à la normale*. La pression artérielle s'élève, mais n'est jamais suivie, en général, d'un abaissement au-dessous de la normale.

Si l'on observe la patte d'une grenouille chez laquelle on a injecté une solution d'adrénaline dans l'artère abdominale, on observe rapidement une vaso-constriction considérable, puis un *retour lent à la normale*, mais dans la plupart des cas, on ne constate pas de relâchement des capillaires par vaso-dilatation secondaire.

D'autre part, C. Hirsch¹ signale qu'il résulte d'expériences actuellement en cours, que la vaso-dilatation, phase secondaire de la vaso-constriction, n'est pas expérimentalement prouvée. Il estime que l'hémorragie secondaire post-opératoire est donc due à d'autres

1. C. Hirsch, A propos des hémorragies secondaires après les infiltrations à la suprarénine (4^e séance annuelle de la Sté allemande d'O. R. L., Breslau, 5, 6, 7, juin 1924).

facteurs qu'à cette vaso-dilatation et ne craint pas d'augmenter notablement la dose d'adrénaline.

On voit ainsi que la vaso-dilatation secondaire n'est pas inéluctable, elle n'est pas prouvée physiologiquement et ne constitue pas la règle.

Si l'on considère maintenant que les fortes doses d'adrénaline produisent de la vaso-constriction alors que les faibles doses produisent de la vaso-dilatation, on s'expliquera la discordance des résultats observés et on comprendra l'importance d'un dosage rigoureux.

Il convient donc d'employer l'adrénaline à des doses supérieures à celles qui sont aujourd'hui en usage.

Il faut, de plus, bannir toute solution qui n'est pas absolument fraîche. En effet, les hémorragies secondaires sont plus fréquentes avec des solutions anciennes. Il semble que de telles solutions, dont l'effet physiologique est d'autant plus faible que la solution est plus ancienne, se comportent comme les faibles doses.

Rappelons enfin que les solutions oxydées, bien que dépourvues d'action vaso-constrictive, n'en sont pas moins toxiques.

EMPLOI DE L'ADRENALINE EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Dans ces régions très vasculaires qui sont le domaine de l'oto-rhino-laryngologie, l'adrénaline rendra les plus grands services.

On ne l'utilisera pas seulement dans l'anesthésie locale pour assurer l'hémostase et opérer en territoire exsangue, mais encore en vue de faciliter l'examen clinique.

Nous aurons à tenir compte ici de conditions particulières du fait que les fosses nasales et le pharynx sont revêtus de muqueuses dont le pouvoir d'absorption est considérable; elles réagissent très vivement au contact des médicaments — de la cocaïne et de l'adrénaline, en particulier.

1° Comment utilise-t-on habituellement l'adrénaline ?

La dose toxique pour l'homme n'est nullement précisée par le Codex et les formulaires étrangers.

Martinet disait : « L'adrénaline ne doit être employée

ni trop, ni trop peu, ni trop souvent, ni trop longtemps. » C'est dire que la posologie est loin d'être établie.

La plupart du temps, on utilise une goutte d'adrénaline à 1/1000 par centimètre cube de solution anesthésique. De sorte que pour une injection de 5 centimètres cubes d'anesthésique, on utilisera 5 gouttes d'adrénaline à 1/1000, soit un quart de milligramme d'adrénaline.

Or, il est établi aujourd'hui que les faibles doses d'adrénaline n'ont pas un effet vaso-constricteur suffisant, et l'on s'explique ainsi le défaut de l'hémostasie trop souvent constaté.

2° Comment faut-il utiliser l'adrénaline ?

On ne craindra pas d'employer des doses, bien plus fortes que celles qui sont utilisées couramment.

On peut tripler, quadrupler et même quintupler (Canuyt) les doses habituelles de 5 à 20 gouttes sans inconvénients, mais on ne doit employer que des solutions pures d'adrénaline qu'on ajoute extemporanément. « Plus nous avons augmenté les doses, meilleurs ont été nos résultats. Dans les opérations nasales (sous-muqueuses, cornéotomie); nous avons observé peu d'hémorragies secondaires. Or, nous opérons sur un champ opératoire complètement blanchi. De même en ce qui concerne les amygdalectomies où nous pratiquons une large anesthésie hilare et infiltrante du voile. Dans nos opérations auriculaires (mastoidectomie, évidemment pé-

tro-mastoïdien), pas d'hémorragie post-opératoire, pas d'hématomes nous ayant obligé à désunir la plaie, pas de sphacèle, et cependant nous avons opéré sur des tissus blafards, cadavériques, et aucune ligature n'a été posée. De même dans les opérations laryngées (trachéotomies, thyrotomies) » (Canuyt).

On voit tout l'avantage de cette façon de faire adaptée à la conception actuelle des effets de l'adrénaline.

L'examen somatique du sujet doit être régulièrement pratiqué avant toute injection d'adrénaline. On s'abstiendra d'employer l'adrénaline chez les gens âgés et, dans les cas d'hypertension, d'altérations vasculaires de lésions rénales ou hépatiques.

a) Examen et Diagnostic

Le badigeonnage de la muqueuse des cornets avec la solution d'adrénaline au millième détermine rapidement la rétraction énergique des tissus. Il facilite grandement l'examen des fosses nasales, surtout quand celui-ci s'adresse aux régions profondes du méat moyen et de la fente olfactive, ordinairement peu accessibles à la rhinoscopie antérieure.

L'application d'adrénaline sur la pituitaire détermine assez souvent de l'hydrorrhée dont l'abondance est variable, et une sensation de brûlure qui survient habituellement deux heures après l'application.

b) L'adrénaline dans l'anesthésie locale

L'état du tissu sur lequel on opère a son importance. Si l'adrénaline agit rapidement sur un tissu sain, il n'en est pas de même dans les tissus enflammés. De même que pour la cocaïne, son action, dans ce cas, ne sera que momentanée, souvent elle sera nulle et même, dans certains cas, l'injection d'adrénaline en tissus enflammés peut être dangereuse, car ici intervient plus que dans tout autre cas, la vaso-dilatation consécutive.

En oto-rhino-laryngologie, l'anesthésie locale est utilisée sous trois formes :

L'anesthésie superficielle (applications externes);

L'anesthésie par infiltration (injection dans le champ d'opération);

L'anesthésie régionale (injection autour du nerf qui commande une région).

Nous n'étudierons pas cette dernière qui ne nécessite pas l'emploi de l'adrénaline.

Comment utilisera-t-on l'adrénaline avec ces procédés ?

1) Anesthésie superficielle

Ce procédé par imbibition ne s'applique qu'à l'anesthésie des muqueuses et comporte trois façons de faire :

a) Applications d'adrénaline seule.

b) Applications d'un mélange de cocaïne-adrénaline.

c) Applications d'adrénaline d'abord puis de cocaïne.

a) Si l'on badigeonne une muqueuse avec une solution d'adrénaline au millième, on obtient une anesthésie très appréciable. Ce procédé est surtout utile chez l'enfant trop jeune pour supporter la cocaïne.

Deux applications d'adrénaline, à une ou deux minutes d'intervalle l'une de l'autre, donnent, après trois ou quatre minutes environ, une anesthésie suffisante pour pratiquer des cautérisations de la muqueuse des cornets.

b) On peut utiliser un mélange de cocaïne et d'adrénaline. C'est le procédé le plus fréquemment employé.

Il est essentiel de ne mélanger l'adrénaline à la cocaïne qu'au moment de l'emploi.

Quant à la dose d'adrénaline, elle ne doit pas être trop faible, et l'on peut, sans inconvénient, mélanger à parties égales une solution de cocaïne au vingtième et une solution d'adrénaline au millième. Après deux ou trois badigeonnages de la muqueuse, faits à quelques minutes d'intervalle l'un de l'autre, une bonne anesthésie est obtenue. Cette technique était utilisée par Lombard pour l'anesthésie du larynx.

c) Le dernier procédé a notre préférence. On adrénalinite largement la muqueuse par badigeonnages avec la solution au millième. Au bout d'une ou deux minutes, la muqueuse pâlit et se rétracte. On applique alors la cocaïne en solution au dixième ou au vingtième. La vaso-constriction adrénalinique localise l'action de la cocaïne et permet d'obtenir une anesthésie parfaite.

Cinq minutes environ après l'application de cocaïne on peut intervenir.

L'anesthésie des fosses nasales, surtout lorsqu'elle s'adresse à la région des sinus postérieurs, demande à être pratiquée méthodiquement et avec douceur. On anesthésiera progressivement la muqueuse en avançant de proche en proche; on évitera ainsi la douleur si fréquemment ressentie au contact de ces régions.

2) *Anesthésie par infiltration*

En injection dans les tissus, l'adrénaline est plus active qu'en applications externes. Cependant, on peut augmenter notablement les doses habituelles sans inconvénient. On obtient ainsi une hémostase parfaite et prolongée.

Canuyt quadruple et quintuple même les doses habituelles d'adrénaline et le résultat qu'il obtient n'en est que meilleur.

Pour une injection de 10 centimètres cubes de novocaïne à 1 p. 200, la dose couramment employée de 10 gouttes d'adrénaline au millième peut facilement être portée à 50 gouttes. Canuyt et Terracol emploient depuis deux années la dose de 100 gouttes d'adrénaline pour 10 cc de novocaïne à 1 p. 100, sans avoir jamais eu le moindre accident. Cependant, ces doses ne sont pas toujours nécessaires. Pour une amygdalectomie, par exemple, il suffit de 5 centimètres cubes d'anesthésique additionnés de 15 à 20 gouttes d'adrénaline au millième.

Plus qu'avec les autres procédés, peut-être, il est nécessaire ici de se préoccuper de la qualité et de la fraîcheur du produit employé. Les solutions présentant une coloration brune, même légère, seront impitoyablement rejetées, car ces solutions sont oxydées, donc inactives et toxiques.

L'EMPLOI DE L'ADRENALINE SES AVANTAGES — SES INCONVENIENTS

Avantages

L'emploi de l'adrénaline présente des avantages considérables.

Avec une dose convenable, l'hémostase est parfaite et on peut intervenir sans être gêné par l'émission sanguine.

De plus, l'association de l'adrénaline à la cocaïne, ou à ses dérivés, augmente le pouvoir de l'anesthésique et prolonge son action.

La rétraction énergique des tissus facilite l'examen de certaines régions (méat moyen, sphénoïde).

L'ischémie du champ opératoire est particulièrement précieuse au cours de certaines opérations sur les cornets, l'ethmoïde. Les polypes des fosses nasales peuvent être enlevés en une seule séance, la vue n'étant pas gênée par le sang.

Les syncopes sont moins fréquentes, car l'adrénaline exerce une action tonique sur le myocarde, à l'inverse de la cocaïne qui est un dépresseur cardiaque.

Les hémorragies secondaires ne sont pas à craindre

avec une technique bien réglée, si l'on tient compte des contre-indications à l'emploi de l'adrénaline.

Enfin, l'adrénaline a une action anesthésique propre qui permet de pratiquer des cautérisations chez l'enfant trop jeune pour supporter la cocaïne.

Inconvénients

L'accord est loin d'être réalisé entre les différents auteurs en ce qui concerne les inconvénients de l'adrénaline.

L'application d'adrénaline à forte dose au niveau de la pituitaire détermine assez souvent une irritation sympathique, particulièrement dans la région postérieure du cornet moyen, qui est sous la dépendance du ganglion sphéno-palatin. Elle déclenche de ce fait une crise spasmodique caractérisée par des éternuements répétés, de l'hydrorrhée, du larmolement et de la céphalée.

Ces phénomènes sont d'intensité très variable et dépendent de l'équilibre vago-sympathique du sujet.

Il y a lieu de remarquer, toutefois, que si l'application d'adrénaline est suivie d'une intervention sur la région intéressée, la crise dont nous venons de parler ne se produit pas.

La céphalée a été signalée par quelques auteurs. Au Congrès O. R. L. de 1924, Mignon (de Nice) a cité le cas d'une femme de 35 ans à qui il a injecté de la novocaïne adrénalinée dans la muqueuse de la cloison.

Deux minutes après l'injection, la malade éprouva une douleur très violente à la partie postérieure de la tête et qui dura 24 heures.

Dans l'observation de Tarneaud que nous rapportons plus loin (Obs. III), il s'agit de l'apparition brusque d'une céphalée violente au cours d'une injection de novocaïne adrénalinée dans la cloison nasale.

Notre maître, M. le professeur agrégé Lemaître, qui a vu de nombreux cas de ce genre, attribue la céphalée à la quantité du liquide qui détermine une injection sous pression. Il conseille de se méfier des injections massives dans la cloison.

C'est aussi l'avis de Canuyt¹ : l'adrénaline n'est pas dans ces cas la cause directe de la céphalée et elle peut être employée à forte dose sans inconvénient, sous réserve de se préoccuper de la pureté du produit.

Tarneaud et Terracol ont observé plusieurs fois des ecchymoses locales (obs. VII et XI) après des opérations de sinusites maxillaires pour lesquelles ils avaient employé l'adrénaline à forte dose.

D'autres auteurs ont signalé des syncopes, des vertiges, des hémorragies secondaires.

Souchet² rapporte un cas de syncope brusque après injection de 2 centimètres cubes de novocaïne adrénalinée. Mais il signale, d'autre part, que son malade est un hyperémotif, ce qui ne permet pas de mettre cet accident sur le compte de l'adrénaline.

1. Canuyt et Terracol, Adrénaline et anesthésie locale. (Communication au Congrès Français d'O. R. L., octobre 1924).

2. Souchet, *Congrès Français O. R. L.*, 1924. Discussion.

Un cas d'état vertigineux ayant persisté pendant 48 heures a été rapporté par Aubriot¹ qui dit avoir employé une dose d'adrénaline plus forte que d'habitude.

Tous ces phénomènes sont loin de constituer la règle. De nombreuses injections ont été pratiquées avec des solutions anesthésiques fortement adrénalinées sans avoir déterminé le moindre trouble.

En ce qui concerne la vaso-dilatation secondaire qui suivrait toujours l'action de l'adrénaline et serait la cause d'hémorragies post-opératoires, la même divergence de vues sépare les spécialistes. Ceux qui, partageant l'opinion de Canuyt, emploient l'adrénaline à forte dose, ne signalent pas d'hémorragies secondaires.

Segura (de Buenos-Ayres), qui emploie depuis longtemps l'adrénaline et n'a jamais eu d'accident, nous a déclaré qu'il l'utilisait *larga manu* et mélangeait en proportions égales l'adrénaline à l'anesthésique employé. Il insiste sur la nécessité de n'employer qu'un produit pur et frais.

Sourdille n'a jamais eu d'hémorragies avec l'adrénaline qu'il emploie à fortes doses dans toutes les opérations nasales. L'anesthésie est plus complète et plus prolongée sans danger d'intoxication.

Quant au sphacèle déterminé parfois par les injections d'adrénaline, il n'est pas à redouter en spécialité en raison de l'irrigation abondante des tissus. Nous ferons cependant une réserve en ce qui concerne les

1. Aubriot, *Congrès Français O. R. L.*, 1924. Discussion,

plastiques. Comme nous le faisons remarquer plus haut, il importe d'éviter les injections directes dans les lambeaux, surtout dans la partie éloignée du pédicule.

Enfin, l'emploi de l'adrénaline est contre-indiqué au-dessus de 50 ans et chez les individus atteints de tares cardio-vasculaires, les scléreux, les athéromateux.

OBSERVATIONS

Obs. I (*Personnelle*).

C..., 21 ans.

Gros cornet inférieur gauche obstruant toute la fosse nasale. Cornéctomie le 16 décembre 1924.

On badigeonne d'abord plusieurs fois avec une solution d'adrénaline à 1/1000, puis on applique une solution de cocaïne à 1/10.

Petite émission sanguine opératoire.

Quelques heures après, léger suintement sanguinolent.

Obs. II (*D^r Tarneaud*).

Mme M..., 32 ans.

Amygdalectomie.

Anesthésie locale avec : novocaïne à 1/100, 6 centicubes; adrénaline à 1/1000 (Parke-Davis), 1 cc. 1/2.

Infiltration en trois points :

- 1° Au niveau du hile à travers le pilier antérieur;
- 2° Au niveau de la base du pilier antérieur;
- 3° Au niveau du pilier postérieur.

Aucune infiltration n'est faite dans l'amygdale.

Après une attente d'un quart d'heure, la malade étant couchée, l'intervention est réalisée sans perte sanguine. Aucun incident consécutif à signaler.

Obs. III (*Dr Tarneaud*).

R..., 40 ans.

Déviatiou de la cloison; résection sous-muqueuse. Malade couché.

Anesthésie locale avec : novocaïne à 1 /200, 5 centicubes; adrénaline à 1 /1000 (Parke-Davis), 1 centicube.

L'infiltration est faite lentement en progressant d'avant en arrière. A la deuxième piqûre, au niveau du pied de la cloison, le malade se plaint brusquement de maux de tête violents. Il a l'impression d'un casque, d'un étau qui le serre. Pas de modifications du pouls appréciables. On termine l'anesthésie par badigeonnages de la cloison avec une solution de cocaïne à 1 /10.

Durant l'intervention, la céphalée se dissipe. Aucun incident post-opératoire à signaler.

Obs. IV (*Personnelle*).

B..., 50 ans.

Opéré le 17 décembre 1924, de polypes muqueux abondants de la fosse nasale droite (le côté gauche a été libéré antérieurement).

Anesthésie par badigeonnages avec : cocaïne à 1 /10; adrénaline à 1 /1000 aa.

Extraction à l'anse des polypes, et à la pince de Luc de certains points d'implantation sur le cornet moyen.

Emission sanguine immédiate minime. Pas d'hémorragie secondaire, pas de malaise.

Obs. V (*Dr Tarneaud*).

T..., enfant de 6 ans.

Traité en novembre 1924. Rhinite hypertrophique à prédo-

minance congestive. A la suite d'applications d'une solution d'adrénaline à 1/1000 à l'aide d'un porte-coton, on obtient une anesthésie suffisante pour pratiquer des cautérisations des cornets avec de l'acide chromique. La douleur a été si minime qu'elle a permis de renouveler le traitement sans réveiller de crainte chez l'enfant.

Obs. VI (Personnelle).

B..., 23 ans.

Le 20 décembre 1924, résection du cornet inférieur gauche.

Anesthésie locale par badigeonnages avec un mélange à parties égales de cocaïne à 1/10 et d'adrénaline à 1/1000.

Emission sanguine opératoire minime. Pas d'hémorragie secondaire. Le malade n'a accusé aucun malaise.

Obs. VII (Dr Tarneaud).

Mme L..., âgée de 42 ans.

Opérée le 6 janvier 1925 de cure radicale de sinusite maxillaire bilatérale.

I. — Anesthésie locale : infiltration de la région maxillaire droite puis gauche avec : solution de novocaïne 1/100 : 10 centicubes; adrénaline à 1/1000 : 2 cc. 1/2.

II. — Anesthésie tronculaire : pour chaque côté avec une solution de novocaïne à 1/100 :

a) Du nerf maxillaire supérieur dans la fosse ptérygo-maxillaire en passant par la voie zygomatique : 2 cc.

b) Du nerf sous-orbitaire au niveau du trou sous-orbitaire : 1 cc.

L'intervention est réalisée d'autant plus aisément que l'émission sanguine est réduite au minimum.

On ne tamponne pas les sinus en terminant et on ne pratique aucune suture gingivale,

Aucune hémorragie secondaire. Le gonflement de la région des deux maxillaires supérieurs persiste quatre jours. De plus, la peau prend une teinte ecchymotique jaunâtre en deux endroits : sous l'œil gauche et au niveau du milieu de la joue droite.

Obs. VIII (*Personnelle*).

R..., 32 ans.

Obstruction de la fosse nasale gauche par une volumineuse crête de la cloison. Opéré le 23 décembre 1924.

Anesthésie locale par badigeonnages avec un mélange à parties égales de cocaïne à 1/10 et d'adrénaline à 1/1000.

Ablation de la crête au rabot. Emission de quelques gouttes de sang; la tranche de section est nette et blanche.

Quelques heures après, le malade a eu un petit suintement séro-sanguinolent de quelques instants. Aucun malaise.

Obs. IX (*Dr Tarneaud*).

Mme D..., âgée de 55 ans.

Opérée le 5 décembre 1924. Cure radicale de sinusite maxillaire gauche (sinusite chronique d'origine dentaire).

Anesthésie locale avec : solution de novocaïne à 1/100 : 5 cc.; adrénaline à 1/1000 : 1 cc.

Anesthésie tronculaire (comme pour l'obs. VII).

Dès le début de l'intervention, on constate que l'adrénaline a été sans effet (malade âgée) : la plaie buccale d'abord, l'os ensuite, saignent abondamment.

L'intervention est indolore, mais l'hémostase qu'on attendait de l'adrénaline ne s'est pas produite.

Aucune hémorragie secondaire. Gonflement minime de la région opérée. Pas d'ecchymose.

Obs. X (*Personnelle*).

K., 32 ans.

Opéré le 23 décembre 1924.

Grosse hypertrophie du cornet inférieur gauche.

Anesthésie locale par badigeonnages avec de l'adrénaline, à 1/1000, puis application de cocaïne à 1/10.

Opération presque entièrement exsangue. Deux heures après écoulement de quelques gouttes de sang. Le malade a eu de la céphalée.

Obs. XI (*Dr Tarneaud*).

Kyste dentaire suppuré à gauche opéré par cure radicale du sinus maxillaire gauche.

Même anesthésie locale et tronculaire que précédemment (obs. VII et IX).

Hémostase parfaite. A noter que la malade présenta dès le lendemain sur la joue gauche, au niveau de la fosse canine, une tache ecchymotique qui disparut progressivement en 8 jours.

Obs. XII (*Personnelle*)

M., 28 ans.

Obstruction complète des deux fosses nasales par des cornets inférieurs volumineux et dégénérés.

Opéré, le 24 décembre 1924.

Anesthésie par badigeonnages avec : cocaïne à 1/10; adrénaline à 1/1000 aa.

On libère le côté droit. Emission sanguine goutte à goutte qui cesse au bout d'une minute. Pas d'hémorragie secondaire

Obs. XIII (*Personnelle*).

L..., 25 ans.

Ablation du cornet inférieur droit, le 27 décembre 1924.
Anesthésie locale par badigeonnages avec un mélange à parties égales de cocaïne à 1/10 et d'adrénaline à 1/1000.

Petit écoulement sanguin après l'opération. Dans la journée, la malade a mouché quelques mucosités sanguinolentes, mais il n'y a pas eu d'hémorragie. Aucun malaise.

Obs. XIV (*Dr Tarneaud*).

Mlle V..., âgée de 28 ans.

Ethmoïdite et sphénoïdite gauches.

Résection et curettage par la voie des cornets, pratiqués le 7 novembre 1924.

Anesthésie par badigeonnages avec un mélange de : 3/4 de solution de cocaïne à 1/10; 1/4 de solution d'adrénaline à 1/1000.

Après une attente de 10 minutes, l'opération peut être réalisée sans difficultés, car l'émission sanguine est réduite au point de ne nécessiter aucun tamponnement durant l'intervention.

Quatre heures après l'opération, saignement peu important qui s'arrêta en peu de temps.

Obs. XV (*Dr Tarneaud*).

Mme M..., âgée de 47 ans.

Atteinte de déviation avec luxation de la cloison nasale. Opérée le 16 mars 1925 de résection sous-muqueuse de la cloison. Elle a déjà été opérée 2 fois sans résultats (en province et à l'étranger) et garde de ses précédentes interventions une muqueuse cicatricielle et une petite perforation antérieure de la cloison.

Anesthésie locale :

1° Par badigeonnages avec mélange $\frac{2}{3}$ de cocaïne à $\frac{1}{10}$;
 $\frac{1}{3}$ d'adrénaline à $\frac{1}{1000}$.

2° Par infiltration avec : novocaïne à $\frac{1}{200}$: 5 cc.; adrénaline à $\frac{1}{1000}$: 1 cc.

L'opération ne nécessite aucun temponnement malgré la résection d'un pied de cloison osseux et de la partie antérieure du vomer. Suites sans incident, pas d'hémorragie.

CONCLUSIONS

I. L'adrénaline, utilisée tout d'abord largement dans l'anesthésie locale, n'est plus employée à l'heure actuelle qu'avec méfiance et parcimonie.

II. Les solutions de chlorhydrate d'adrénaline se conservent fort mal, s'altèrent très facilement et deviennent alors inefficaces tout en restant cependant toxiques.

III. A faible dose, l'adrénaline est vaso-dilatatrice, tandis qu'à dose plus forte, au contraire, elle détermine de la vaso-constriction.

IV. Pour obtenir une hémostase parfaite, il ne faut pas craindre d'employer l'adrénaline à des doses bien supérieures à celles qui sont d'un usage courant.

V. On n'aura pas à redouter d'accidents si l'on évite de l'employer chez les vieillards et les individus atteints

de tares cardio-vasculaires, et si l'on s'adresse exclusivement à une adrénaline de **qualité éprouvée, fraîche** et ajoutée **extemporanément** à la solution anesthésique.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la Thèse
Pierre SEBILEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- Backmann (El.) et Lundberg (H.).** — Action de l'atropine sur les effets provoqués par l'adrénaline sur la pression du sang. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1922, p. 381).
- Barbazan.** — A propos du traitement du vertige par l'adrénaline. (*Revue de laryng. d'otol. et de rhinol.*, mars 1922, 15 avril 1923).
- Bardier.** — Hémorragie et adrénaline. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1919, p. 758).
- Bernard (Léon).** — *Presse Médicale*, 20 novembre 1909.
- Bertein.** — Essai anatomo-clinique sur le système sympathique de la muqueuse pituitaire (*Arch. Int. de Laryngo.* mai 1925)
- Binet.** — L'action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire. (*Presse Médicale*, 2 avril 1917).
— L'action de l'adrénaline sur le tube gastro-intestinal (*Presse Médicale*, 5 août 1918).
- Blegwad.** — Les avantages, les inconvénients et les dangers de l'anesthésie locale en O. R. L. (*Rev. d'O. R. L.*, 15 mars 1924).
- Boisserie, Lacroix et Aubertin.** — *Journal de Méd. de Bordeaux*, (10 février 1923, p. 84).
- Bonamour et Thévenot.** — Du mode d'action de l'adrénaline dans la production de l'athérome expérimental. (*J. de Physiol. et Pathol. gén.*, mars 1910, p. 249-251).
- Bonnefon.** — Le pouvoir analgésique de l'adrénaline. (*Gaz. Hebd. des Soc. Méd. de Bordeaux*, 19 février 1922).

Boy-Teissier. — Adrénaline dans l'hypotension cardio-vasculaire. (*C. R. Soc. de Biol.*, I, 1905, p. 880).

— Durée d'action de l'adrénaline. (*C. R. Soc. de Biol.*, I, 1905, p. 1097).

Brissot. — Sur la valeur hémostatique de l'adrénaline. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1902, p. 1346).

Cannon et Lyman. — Les effets hypotensifs de l'adrénaline. (*American Journal of Physiology*, 1^{er} mars 1913, XXXI, 376-398).

Canuyt et Terracol. — Le vertige et l'adrénaline. (*Soc. oto-neuro-oculistique de Strasbourg*, 12 janv. 1924).

— Adrénaline et anesthésie locale. (*Congrès Français O. R. L.* 15 août 1924).

Canuyt et Rozier. — L'anesthésie locale et régionale en O. R. L. (Paris, Doin 1920).

Carnot et Havu. — *Gazette des Hôpitaux*, 21 mai 1903.

Carnot et Rathery. — *Revue de la thérapeutique en 1920.* (Paris Médical, 6 nov. 1920).

Castaigne et Paillard. — *Le Journal Français*, 1913, n° 12.

Cianni. — *Lyon Médical*, 1906, 15 juillet.

Danielopolu. — Les épreuves végétatives (*Presse médicale* du 25 Juillet 1923)

Delsaux. — *Presse O. R. L. belge*, 1902, n° 4.

Dollard. — *Th. Toulouse*, décembre 1902.

Dubois. — Action de l'adrénaline et de l'anagyryne sur la circulation des muqueuses linguale et bucco-labiale. (*C. R. Soc. de Biol.*, 27 fév. 1904, p. 355).

Dupont. — *Thèse Bordeaux*, 1923.

Echtermeyer. — *Berl. klin. Wochenschrift*, 1911, n° 34.

Eckert. — *Thérap. Monatshefte*, août 1909.

Ephraïm. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, I, VIII, 1912, p. 1453.

Escat. — *Arch. Méd. de Toulouse*, 1^{er} août 1902.

— Ischémie du champ opératoire par le chlorhydrate d'adrénaline dans la chirurgie endo-nasale. (*Arch. Intern. O. R. L.*, sept. 1902).

- Fornet (B.)** (Budapest). — Recherches sur l'action vasculaire de l'adrénaline chez l'homme. (*Presse Méd.*, 2 sept. 1922).
- Frederick (Henri) et Melon.** — Action antagoniste de la caféine et de l'adrénaline sur l'intestin isolé. (*C. R. Soc. de Biol.*, 10 juin 1922).
- Furet (Charles).** — L'adrénaline hypotensive. (*Th. de Toulouse*, 1921).
— *Journal de Méd. et de Chir. prat.*, 25 novembre 1921, p. 828).
- Gaisbock.** — Emploi thérapeutique de l'adrénaline. (*Thérap. Monatschr.* août 1912).
- Garrigues (A.).** — L'adrénaline et l'ergot de seigle. (*Le Courrier Méd.*, 28 mars et 4 avril 1920).
- Girard.** — *La Clinique* 1909, n° 43.
- Girou (J.).** — Adrénaline hypotensive. (*Paris-Méd.*, 22 oct. 1921).
- Gley (E.).** — La physiologie des surrénales et la sécrétion de l'adrénaline. (*Rev. de Méd.*, n° 4, 1923).
- Gley et O. de Almeida.** — Mécanisme de l'hyperadrénalinémie que provoque l'excitation centrifuge du vague. (*Soc. de biol.*, 13 oct. 1923, 10 nov. 1923, 23 fév. 1924).
- Gley et Quinquaud.** — Adrénaline et pression artérielle. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1909, p. 1175).
- Gondal.** — De l'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant le mode d'administration. (*Th. Paris*, 1920).
- Grasset.** — *Concours médical*, 1914, n° 7.
- Hartmann.** — A propos des injections intra-cardiaques d'adrénaline dans les syncopes anesthésiques. (*Soc. de Chirurgie*, 29 mars 1924, p. 406).
- Javouhey.** — L'action de l'adrénaline dans les dyspnées. (*Th. Paris*, 1923).
- Jaeger (E.).** — Etude pharmacologique de l'adrénaline (*Th. Paris*, 1921).
— La posologie de l'adrénaline. (*Journal de Méd. et de Chirurgie prat.*, 26 nov. 1921).

Josserand. — Contribution à l'étude physiologique de l'adrénaline (*Th. Paris*, 1904).

Josue. — *Presse Médicale* 1910, n° 19.

Laignel-Lavastine. — Perturbation de l'irritabilité sympathique. (*Ann. de Méd.*, sept. 1923, p. 207).

— Thérapeutique chimique du sympathique. (*La Médecine*, oct. 1923).

Lemaire (P.). — Composition variable des solutés aqueux d'adrénaline. (*Gaz. Hebd. des Soc. Méd. de Bordeaux*, 4 février 1923).

Lenormant. — Sur le traitement des syncopes anesthésiques par les injections intracardiaques d'adrénaline. (*Soc. de Chir.*, 19 déc. 1923, p. 1500).

— Syncope au cours d'une rachi. Réanimation définitive du cœur par l'injection intracardiaque d'adrénaline. (*Bull. et Mém. de la Sté de Chir.*, 22 mars 1924, p. 296).

Lepine (J.). — Le traitement de la névralgie faciale par l'adrénaline. (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 13 déc. 1921).

Lermoyez. — Un grand médicament de l'avenir. (*Presse méd.* 7 mai 1902).

Lesne (A.). — De l'administration de l'adrénaline par la voie digestive. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1920, p. 800).

Livon. — Action de l'adrénaline sur les vaisseaux. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1903, p. 271).

Luc. — Anesthésie locale en O. R. L. (Rapport. *Soc. française O. R. L.*, 1913).

Mallet. — Les accidents locaux de sphacèle consécutifs aux injections d'adrénaline. (*Th. Paris*, 1924).

Martinet. — A quelles doses il faut prescrire l'adrénaline. (*Presse Médicale*, 9 février 1910).

Maurin. — L'adrénaline synthétique, étude expérimentale et thérapeutique. (*Th. Lyon*, 1921).

- Millian.** — L'adrénaline hypotensive. (*Paris Médical*, 10 déc. 1921).
- Moure.** — *Rev. Hebd. d'O. R. L.*, 1901, n° 52.
- Moure et Escat.** — *Arch. Int. O. R. L.*, 1909, vol. 27.
- Mullot.** — Etude des isoadrénalines sur la B-méthylnoradrénaline (*Th. Paris*, 1920).
- Nicolas (E.).** — Adrénaline active et adrénaline virtuelle. (*C. R. Soc. de Biol.*, 29 avril 1922).
- Pachon.** — Considérations physiologiques sur les rapports fonctionnels du sympathique et des glandes endocrines. (*XVII^e Congrès de Méd. de Bordeaux*, 1923).
- Pariset.** — *Journal Médical français*, 1913, n° 12.
- Paulian (D.)** — L'action analgésique de l'adrénaline. (*Paris Méd.*, 9 août 1924).
- Rebello et Pereira** — L'adrénaline est-elle conduite le long des nerfs? (*C. R. Soc. de biol.*, 17 déc. 1921).
- Ricardo Botey.** — Ma technique pour l'extirpation du larynx. (*Annales O. R. L.*, 1922, p. 493).
- Richàrd.** — Traitement des syncopes anesthésiques par les injections intracardiaques d'adrénaline. (*Soc. de chir.*, 19 décembre 1923).
- Richaud.** — *Précis de pharmacologie*, 5^e éd., 1921).
- Routhier.** — Les données récentes sur les propriétés biologiques de l'adrénaline. (*Th. Paris*, 1919).
- Sardou.** — Action thérapeutique de l'adrénaline employée en badigeonnage cutané. (Rapport du Pr Gilbert à l'Acad. de Méd., *Bulletin de l'Acad. de Médecine*, n° 33, 1908).
- Sergent.** — Posologie et mode d'administration de l'adrénaline. (*Journ. de méd. et de chir. prat.*, 10 oct. 1917).
- Tarneaud.** — *Congrès Français O. R. L.*, 1923.
- Tournade.** — Les effets hypertenseurs de l'adrénaline. (*XVII^e Congrès de Méd. de Bordeaux*, 1923).
- Tiffeneau.** — *Congrès de Physiologie*, Paris 1920.

— *Paris médical*, nov. 1920.

— *Bull. gén. de thérapeutique*, 88^e année, t. 172, n^o 2, 1921).

Trivas. — L'adrénaline. Ses applications en oto-rhino-laryngologie. (*Th. Bordeaux*, 1902).

Vernet. — Le vertige et son traitement par l'adrénaline. (*Presse médicale*, 10 janvier 1920, p. 462).

Wehland (Nils). — Action de l'atropine sur les effets exercés par l'adrénaline sur les vaisseaux sanguins. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1922, p. 774).

Wertheimer (E.). — Sur l'action vaso-dilatatrice de l'adrénaline (*Echo Méd. du Nord*, 2 déc. 1922).
